

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année scolaire 1922 - 1923 — N° 57

L'EPARSENO

dans le

Traitement de la Syphilis.

THÈSE

PRÉSENTÉE

à la FACULTÉ DE MÉDECINE et de PHARMACIE de LYON

et soutenue publiquement le 19 Décembre 1922

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Gaston DURAND

Interne des Hopitaux

né à LUS-LA-CROIX-HAUTE (Drôme) le 26 Juillet 1895.



LYON

Imprimerie BOSC Frères & RIOU

45, Quai Gailleton, 45

Téléphone 63-56

—
1922

L'EPARSENO
DANS LE TRAITEMENT DE LA SYPHILIS



L'EPARSENO
dans le
Traitement de la Syphilis.

THÈSE

PRÉSENTÉE

à la FACULTÉ DE MÉDECINE et de PHARMACIE de LYON

et soutenue publiquement le 19 Décembre 1922

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR



Gaston DURAND

Interne des Hopitaux

né à LUS-~~LA~~-CROIX-HAUTE (Drôme) le 26 Juillet 1895.



LYON

Imprimerie BOSC Frères & RIOU

45, Quai Gailleton, 45

Téléphone 63-36

—
1922

PERSONNEL DE LAFACULTE

Doyen honoraire
 Doyen
 Assesseur

M. HUGOUNENQ.
 MM. J. LEPINE.
 ROQUE.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. AUGAGNEUR, CAZENEUVE, BEAUVISAGE, LACASSAGNE, TESTUT,
 A. FLORENCE

PROFESSEURS

Cliniques médicales	MM. TESSIER
Cliniques chirurgicales	ROQUE
Clinique obstétricale et Accouchements	BARD
Clinique ophtalmologique	TIXIER
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	BERARD
Clinique neurologique et psychiatrique	COMMANDEUR.
Clinique des maladies des enfants	ROLLET
Clinique des maladies des femmes	NICOLAS
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	LEPINE (J.)
Clinique des maladies des voies urinaires	WEILL
Clinique chirurgicale, infantile et orthopédie	POLOSSON (A.)
Physique biologique, Radiologie et Physiothérapie	LANNOIS
Chimie biologique et médicale	ROCHET
Chimie organique et Toxicologie	N.-JOSSEAND
Matière médicale et Botanique	CLUZET
Parasitologie et Histoire naturelle médicale	HUGOUNENQ
Anatomie	MOREL
Histologie	X
Physiologie	GUIART
Pathologie interne	LATARJET
Pathologie et Thérapeutiques générales	POLICARD
Anatomie pathologique	DOYON
Chirurgie opératoire	COLLET
Médecine expérimentale et comparée et bactériologie	MOURIQUAND
Médecine légale	PAVIOT
Hygiène	VILLARD
Thérapeutique	ARLOING (F.)
Pharmacologie	Etienne MARTIN
	COURMONT (P.)
	PIC
	MOREAU

PROFESSEURS TITULAIRES SANS CHAIRE

Chargé d'un cours de Pathologie externe.....	VALLAS.
— Propédeutique de gynécologie.....	CONDAMIN.
— Chimie minérale	BARRAL
— Urologie	GAYET.

CHARGÉS DE COURS COMPLÉMENTAIRES

Anatomie topographique	PATEL
Botanique	BRETIN
Embryologie	GRAVIER.
Orthopédie	LAROYENNE.
Puériculture et hygiène de la première enfance.....	CHATIN.
Stomatologie	TELLIER

AGRÉGÉS

MM.	MM.	MM.	MM.
NOGIER	SAVY	HOVELACQUE	ROUBIER
BRETIN	FROMENT	TRILLAT	FAVRE
LERICHE	THEVENOT (L.)	SARVONAT	BONNET
THEVENOT (Léon)	PIERY	FLORENCE	NOEL chargé
TAVERNIER	COTTE	ROCHAIX	des fonctions
CADE	DUROUX	CORDIER	
GARIN			

M. BAYLE, secrétaire

EXAMINATEURS DE LA THESE

M. NICOLAS, *Président* ; M. CADE, *Assesseur*

MM. THÉVENOT Lucien et FAVRE, *Agrégés*.

La Faculté de médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

A MES PARENTS

L'affection que j'éprouve pour eux
se manifestera mieux dans les actes
de ma vie que dans les quelques mots
que je pourrais écrire ici.

A MES AMIS

A MES MAÎTRES

DANS LES HOPITAUX DE GRENOBLE

A MONSIEUR LE DOCTEUR GAUTHIER

Qui nous a toujours témoigné une
sympathie franche et pour lequel
nous éprouvons des sentiments res-
pectueusement affectueux.

A MONSIEUR LE DOCTEUR BÜTTERLIN

Qui depuis longtemps s'est inté-
ressé à nous, nous a guidé dans nos
études, facilité ce travail. Nous lui
exprimons ici notre reconnaissance.

A MM. LES DOCTEURS MASSIA, GALE, PILLON

Qui ont bien voulu s'intéresser à
notre étude et nous ont donné les
meilleurs conseils avec la plus
grande bienveillance.

A M. LE PROFESSEUR NICOLAS

Il nous a inspiré ce sujet, a bien
voulu accepter la présidence de no-
tre thèse. Son amabilité n'a d'égale
que sa valeur scientifique.

AUX MEMBRES DE MON JURY

L'EPARSENO

DANS LE TRAITEMENT DE LA SYPHILIS

INTRODUCTION

Parmi les divers problèmes de la médecine actuellement à l'ordre du jour, il en est un dont l'importance est considérable au point de vue pratique: c'est celui du traitement de la syphilis.

On connaît depuis longtemps la thérapeutique mercurielle. Au XIV^e siècle, la méthode par salivation valut à côté de succès indubitables, de réels désastres. Et d'un excès, on tomba dans l'excès contraire. Au XVIII^e siècle, la méthode par extinction permit de blanchir de nombreux malades, mais négligea le traitement de fond. Actuellement, on connaît l'action spirochéticide du mercure, en même temps que son action sur l'infiltration cellulaire. Mais le mercure est lent dans son action et se heurte parfois à une intolérance intransigeante de la part de certains malades.

L'iode est utilisé depuis Wallace (1836). Parasiticide peu actif, il est surtout utilisé dans la syphilis tertiaire, où il facilite remarquablement la désagrégation et la résorption des infiltrats.

L'arsenic, employé depuis très longtemps sous forme de cacodylate d'arrhénal, associé au mercure dans l'énésol, n'a pris une place prépondérante dans la thérapeutique antisyphilitique, que depuis l'apparition du 606. Le salvarsan et le néosalvarsan, qui possèdent chacun des avantages propres et de chauds partisans, ont, avec une posologie différente, une valeur thérapeutique égale. Ce sont de puissants spirochéticides, incomparables dans les traitements d'assaut, mais qui possèdent tous les deux les mêmes inconvénients : de nécessiter des injections intraveineuses et de provoquer parfois des accidents graves immédiats (crise intritoïde) ou secondaires (apoplexie séreuse). Aussi, depuis longtemps, s'est-on appliqué à la recherche de produits arsénicaux présentant les mêmes avantages sans les inconvénients. La plupart de ces produits n'ont pas atteint leur but, soit qu'ils paraissent peu actifs, soit que leur injection sous-cutanée ou intra-musculaire provoque une douleur insupportable, soit enfin qu'ils ne mettent pas les malades à l'abri de la crise intritoïde. L'un d'entre eux, cependant, l'Eparséno 132^e préparation du docteur Pomaret, nous a paru mériter une étude spéciale et fait l'objet de notre travail.

Le bismuth a été récemment proposé comme un médicament spécifique et il est de fait que son action est puissante et rapide. Mais les doses nécessaires atteignent souvent la limite de la tolérance et on voit apparaître souvent, après un traitement aux sels solubles ou insolubles de bismuth, un liseré gingival bleuâtre, une stomatite souvent douloureuse et par-

fois grave, un état de grippe bismuthée, ou des réactions rénales.

Plus récemment encore quelques essais heureux ont été obtenus avec le vanadium, mais cette dernière médication n'est pas encore au point.

Devant une liste aussi longue des divers spécifiques proposés, on conçoit l'embarras d'un praticien appelé à soigner un malade intolérant aux médicaments qui, jusqu'ici, ont fait leurs preuves — mercure et arsénobenzols — ou qui recule devant les dangers du traitement classique par l'arsenic, sans compter que le patient lui-même peut s'opposer à une thérapeutique aussi dangereuse.

Nous serions très heureux si ce modeste travail pouvait donner du produit que nous étudions des indications précises.

CHAPITRE PREMIER

L'Eparseno.

L'Eparséno, ou amino-arséno-phénol, ou 132, est un produit organo-arsenical dû aux travaux de MM. le professeur Jeanselme et le docteur Pomaret, travaux dont les auteurs nous exposent les raisons dans une communication à l'Académie de médecine.

« Dans les produits organo-arsenicaux du type 914 et composés voisins, les éléments surajoutés à la base amino-arséno-phénol du 606, tels que les chaînes latérales formaldéhyde sulfonique ou sulfinique, phosphinique ne confèrent à la molécule arséno que des avantages pratiques, entre autres la solubilité et l'instabilité. Non seulement les chaînes latérales ne jouent aucun rôle thérapeutique, mais elles sont nuisibles, car elles entravent le processus d'oxydation par leurs propriétés réductrices et retardent par conséquent la transformation de la base amino-arséno-phénol en dérivés spirillicides.

Dans une note antérieure, nous avons étudié les phénomènes de choc (nous reprenons plus loin ce su-

jet) produits par arsénos ou arsénobenzènes, et nous avons montré que ces phénomènes relèvent de la floculation intra-vasculaire déterminée dans le sang, en raison inverse du taux de sa réserve alcaline, par la fonction phénolique des corps du type 606 et 914.

D'autre part, les premières constatations d'Erlich, confirmées par celles de nombreux cliniciens, établissent que la voie d'introduction intra-musculaire permet d'obtenir des arsénobenzènes sans phénomènes de choc, le maximum d'effet thérapeutique.

Nous avons donc cherché le corps qui réunirait ces diverses conditions, autrement dit une préparation alcaline simple pouvant être introduite par la voie intra-musculaire, sans provoquer de douleur et de réactions locales. Ce corps n'est autre que le 592 d'Erlich, que cet auteur considérait comme la base la plus active, mais pratiquement inutilisable sous cette forme (amino-arséno-phénol), par suite de son instabilité et de sa transformation facile en dérivés hypertoxiques. L'un de nous l'a stabilisé au milieu organo-alcalin inaltérable (132 préparation du docteur Pomaret). »

Jeanselme et Pomaret. — Recherches expérimentales sur une nouvelle préparation organo-arsénicale injectable par la voie intra-musculaire. Académie de médecine, séance du 2 novembre 1921.

PROPRIÉTÉS PHYSIQUES. — Ainsi défini l'éparséno se présente sous la forme d'un liquide brun sirupeux, en solution dorée à 0 gr. 12 par cm³, inaltérable, stérilisable par la chaleur.

TOXITÉ. — Bien que le pourcentage en arsenic (40 %) soit deux fois plus élevé que celui du 914, sa toxicité est moindre : la dose tolérée par le lapin est de 0 gr. 15- 0 gr. 16 par kilogramme en injection intraveineuse ; les souris, d'un poids moyen de 25 gr., tolèrent 6 à 7 milligrammes sous-cutanés, ce qui représente 0 gr. 28-0 gr. 30 par kilogr. d'animal.

L'injection intraveineuse pratiquée sur le chien ne provoque ni hémolyse, ni floculation et n'exerce aucune action cardio-vasculaire.

ACTION SUR LES SPIRILLOSES EXPÉRIMENTALES. — Janselme et Pomaret ont montré que :

1° Dans la spirillrose des *poules*, après une inoculation extrêmement virulente, l'injection intramusculaire de l'éparséno amène la stérilisation de l'animal ; l'injection préventive rend la poule réfractaire à la spirillrose pendant plusieurs jours.

2° Dans la syphilis expérimentale du *lapin*, une seule injection à la dose de 0,0037 par kilogramme suffit pour guérir en quatre jours de nombreux spirochètes mobiles. Le lapin tolérant une dose de 0 gr. 15 alors que la dose curative est de 0,0037, l'activité thérapeutique du médicament est démontrée très grande par son coefficient

$$\frac{C}{T} = \frac{0,0037}{0,15} = \frac{1}{40}$$

CHAPITRE II

Technique des injections d'Eparseno.

I. INJECTIONS INTRA-VEINEUSES. — Nous avons vu que l'éparséno pouvait être administré par cette voie, chez le chien, après dilution dans 5 à 6 volumes d'eau. M. Lépinay, de Casablanca, expose le résultat de son étude des injections intra-veineuses chez l'homme dans le numéro de mars 1922 du *Maroc médical*. 68 injections ont été pratiquées par lui sur 12 malades. Après dilution de la solution originale dans 10 volumes d'eau les injections étaient pratiquées à la seringue pour les petites doses, au bock pour les doses plus fortes.

Pour notre part nous n'avons jamais trouvé d'indication d'injections intra-veineuses et n'en avons jamais pratiqué.

II. INJECTIONS INTRA-MUSCULAIRES. — a) *Matériel*. — M. Philippe Bertin conseille l'emploi d'une seringue ordinaire de 2 à 5 cm³ et de deux aiguilles. L'éparséno étant un liquide sirupeux, son aspiration à travers

une aiguille fine constitue une perte de temps appréciable, aussi est-il préférable d'utiliser pour cette opération une aiguille de grand calibre 12/10 de mm. par exemple. L'aiguille qui sert à pousser l'injection dans le muscle peut et doit, au contraire, être relativement fine (6 à 7 dixièmes), l'injection devant être très lente.

Nous n'avons nous-mêmes jamais employé l'aiguille de large lumière, et nous indiquons plus loin une technique plus simple de remplissage de la seringue.

b) *Zones d'injection.* — Il faut pouvoir atteindre facilement des masses musculaires où la rareté de rameaux artériels ou nerveux met à l'abri d'incidents fâcheux. La région classique de Galliot, Barthélemy, Duhot, Fournier remplit ces conditions. La moitié externe de la région fessière, située au-dessus d'une horizontale passant par le sommet du sillon interfessier ne renferme ni nerf, ni vaisseau importants. De plus, elle est peu exposée aux traumatismes : frottements, chocs, causés par la station assise à un niveau un peu inférieur.

c) *Injection.* — Les instruments au préalable stérilisés par l'ébullition (il ne faut pas flamber les aiguilles sous peine de tatouages), la seringue est chargée au moyen de la grosse aiguille qui est retirée sitôt l'opération terminée. On peut aussi (c'est ce que nous avons toujours fait nous même) donner le trait de lime sur la partie évasée de la tubulure de l'ampoule, de façon à obtenir une ouverture suffisante

pour permettre le passage de l'emboût de la seringue qui est ainsi remplie directement.

La zone d'injection est alors repérée, la peau soigneusement désinfectée par une friction avec un tampon imbibé d'alcool-éther.

On saisit l'aiguille fine, qu'on enfonce seule, d'un coup sec, en pleine masse musculaire. On attend quelques secondes ; si le sang apparaît au pavillon de l'aiguille, on retire celle-ci pour piquer une région voisine. Lorsque, le sang n'apparaissant pas, on est bien sûr de n'avoir pas lésé une veine, la seringue est montée sur l'aiguille en place et l'injection est poussée très lentement. Plus l'injection est lente, plus la diffusion est régulière et l'absorption facile, sans phénomènes de distension toujours douloureux.

On peut laisser dans la seringue, au moment du remplissage, une bulle d'air, que l'on pousse après le liquide à la fin de l'injection et qui assure le balayage de la lumière de l'aiguille.

L'opération terminée, la peau et le tissu cellulaire sous-cutané sont pincés fortement entre deux doigts tout autour de l'aiguille, qu'on retire vivement, de façon à éviter la dissémination du produit ou son reflux. Il ne reste plus qu'à faire glisser toute la masse prise entre les doigts, sur le plan de l'aponévrose profonde. De la sorte on obture, mieux que par un massage superficiel, l'orifice musculaire produit par la piqûre.

CHAPITRE III

Avantages de la méthode intra-musculaire.

Nous avons vu comment l'éparséno pouvait être introduit dans l'organisme par la voie intra-veineuse. Les résultats obtenus par cette méthode, bien que très intéressants, ne justifient pas sa généralisation et M. Lépinay a observé, au cours du traitement ainsi institué, un cas de crise intritoïde. Il s'agissait, il est vrai, d'un malade coutumier du fait avec les autres médications arsénicales ; néanmoins, la possibilité d'accidents de cette nature doit faire rejeter ce procédé.

Le 132 a été créé spécialement pour la voie intra-musculaire, et c'est à ce titre qu'il présente le maximum d'avantages. L'idée n'est pas nouvelle et de nombreux auteurs (Erlich, Balzer, Sicard, Sezary, A. Lery, Poulard, Minet, Duhot de Bruxelles, Jeanselme Marcel Bloch ; en Angleterre, Harrisson et G. Léonard) avaient préconisé l'introduction des composés arsénicaux par la voie intra-musculaire ou sous-cutanée. Dans sa thèse, M. Philippe Bertin révisé tous les

arguments en faveur de ce mode d'administration de l'arsenic et de l'éparséno en particulier.

Ce sont :

1° *Des arguments expérimentaux.* — Il faut, pour la stérilisation du lapin, 0,01 de 606 (Erich) par la voie intra-veineuse ; il suffit de 0,0037 (Jeanselme et Pomaret) de 132 par la voie intra-musculaire.

2° *Des arguments toxicologiques.* — C'est une règle en pharmacologie expérimentale que la toxicité chimique est beaucoup plus élevée lorsque le toxique est injecté par voie intra-veineuse que lorsqu'il l'est par voie intra-musculaire ou sous-cutanée.

3° *Des arguments physiologiques.* — Le principal inconvénient des injections arsénicales intra-veineuses est le choc ou crise nitritoïde dont le principal symptôme est la chute de tension que l'on observe également avec les nitrites (d'où le nom donné par Milian, de crise nitritoïde).

Pomaret, dans le numéro de novembre 1921 de *La Médecine*, donne une explication séduisante de ce phénomène de choc. Pour le réaliser expérimentalement, il faut que les fonctions phénoliques des arsénos et novarsénos deviennent précipitantes pour les albumines et elles le deviennent en milieu acide.

In vitro, les solutions arsénicales acides précipitent les albumines en protéino-arséno-phénols solubles dans les alcalins.

In vivo, suivant la concentration arsénicale, le degré d'acidité, la vitesse de l'injection, il se produit dans le

sang toute une gamme d'états physiques, allant de la floculation à la coagulation, secondairement solubles grâce à l'alcalinité du sang, ou dispersibles (injection lente) ou indispersibles (injection rapide) et produisant alors des phénomènes de choc brusque. La vaso-dilatation serait un réflexe dont l'origine est dans le contact des précipités avec l'endothélium des vaisseaux des centres nerveux (A. Lumière).

Normalement les réserves alcalines humorales sont telles que les floculats sont dissous au fur et à mesure de leur production. Il n'en est pas de même chez les intolérants aux arsénos et Milian a démontré l'hypo-alcalinité du sang de ces malades.

La voie intra-musculaire diminue le danger de la crise nitritoïde, mais ne le supprime pas (Lévy-Bing et Gerbay) tant que le produit employé est acide.

Avec des corps neutres ou mieux alcalins, les albumines ne sont pas coagulées et s'il peut encore se produire des floculats, ils sont facilement retenus par le muscle jusqu'à leur solubilisation.

Et ceci nous permet de comprendre comment l'éparséno, produit alcalin, injecté par la voie intra-musculaire, n'a encore jamais provoqué de crise intritoïde après des milliers d'expériences.

4° *Des arguments cliniques.* — M. Philippe Bertin affirme que l'action de l'éparséno est supérieure à celle des arsénos ou novarsénos intra-veineux. Nous ne sommes pas de cet avis et pensons que nombre de lésions observées chez des malades soumis à notre

traitement auraient disparu plus rapidement à la suite d'injection de 914, par exemple.

Doses à employer.

Dans une communication à la Société française de Dermatologie et de Syphiligraphie (séance du 6 avril 1922), MM. Jeanselme, Pomaret et Marcel Bloch indiquent la posologie suivante : Utilisant une solution titrée à 0 gr. 12 par cm^3 , ils injectaient 1 cm^3 tous les deux jours ou 2 cm^3 tous les quatre jours. Il est même possible d'injecter 3 cm^3 , c'est-à-dire 0 gr. 36 du produit, une fois par semaine.

Pour notre part, nous nous sommes contentés le plus souvent d'injecter 1 cm^3 tous les deux jours, bien que dans un cas nous ayons alterné des injections de 2 cm^3 avec des injections de 1 cm^3 de façon à obtenir un total de 3 cm^3 en quatre jours. Il s'agissait alors de faire disparaître rapidement des accidents secondaires particulièrement contagieux, chez un arséno résistant.

En injections intra-veineuses, M. Lépinay a utilisé les doses suivantes d'éparséno :

1/2 cm^3 dans 5 cm^3 d'eau distillée ;

1 cm^3 dans 10 cm^3 —

2 cm^3 dans 15 à 20 cm^3 —

2 cm^3 dans 15 à 20 cm^3 —

La deuxième injection était faite trois jours après la première, les autres de sept jours en sept jours, la

dernière dose n'étant pas dépassée mais répétée jusqu'à un total de 8, 9 et 10 injections.

Elimination du produit.

La diffusion de l'éparséno est si rapide que son élimination commence dès la première miction qui suit la piqûre.

Pour déceler dans les urines la présence du 132 ou de son dérivé d'oxydation dans l'organisme, l'arsénoxyde, on pratique l'azo-réaction d'Abelin Pomaret avec les réactifs et d'après la technique ci-après :

Réactifs : Solution A

nitrite de soude....	0 50
eau distillée.....	100 »

Solution B

acide sulfur. pur—	20 cm ³
eau distillée q. s. p.	100 —

Solution C

ammoniaque.....	20 cm ³
alcool à 95.....	40 —
éther officinal	40 —

Technique. — Dans un tube à essai on ajoute, à 10 cm³ d'urine à examiner X gouttes de la solution A et X gouttes de la solution B. On prend alors 2 cm³ de la solution C dans lesquels on fait dissoudre une pincée de résorcine et, au moyen d'une pipette, on dépose très doucement ce dernier réactif à la surface

de l'urine. Si celle-ci contient de l'animo-arséno-phénol, il se produit au niveau de la séparation des deux liquides un disque d'une couleur rubis d'autant plus intense que l'urine contient plus d'épar-séno ou d'arsénoxyde. La durée de l'élimination apparente est de 24 heures.

CHAPITRE IV

Résultats Cliniques.

De nombreux auteurs ont déjà étudié les effets thérapeutiques de l'éparséno, et avant de donner le résultat de notre expérimentation personnelle, il est bon de les passer en revue.

M. Philippe Bertin (Thèse de Paris) présente des observations prises dans le service de M. le professeur Jeanselme.

Dans les 9 cas de *sypilis primaire* cités par lui et traités à l'éparséno, la disparition du tréponème a été obtenue après 1 ou 2 injections du produit, la cicatrisation des lésions a été complète en 6 à 9 jours, en 17 jours dans un seul cas de chancre énorme du pubis. L'état général des malades s'est amélioré, et tous ont engraisé, mais il faut tenir compte dans l'interprétation de ce résultat, du fait de l'hospitalisation qui valait, à la plupart d'entre eux, un régime de repos et une alimentation auxquels ils n'étaient pas habitués. La négativation sérologique a été obtenue chez tous les malades et s'est maintenue parfois pendant trois mois après le traitement. Les malades

suivis pendant un temps variant entre deux et six mois, n'ont vu apparaître aucun accident secondaire, ce qui permet à l'auteur d'espérer avoir obtenu la stérilisation des malades.

Dans 11 cas de *syphilitis secondaire*, les résultats obtenus ont été satisfaisants : cicatrisation des lésions en 7 à 14 jours ; négativation sérologique à la fin du traitement ; amélioration de l'état général. Il y a lieu cependant de signaler que chez 3 malades le médicament semble avoir été la cause d'incidents, d'ailleurs peu graves et qui ne se sont pas reproduits après la reprise de la même médication.

Trois cas seulement de *syphilis tertiaire* sont cités et les résultats obtenus sur ces malades sont peu probants. La disparition des gommès a été obtenue en 9 à 13 jours, mais, pour l'une d'entre elles, le diagnostic n'était pas fermement posé et, dans tous les cas, l'action du médicament sur la réaction de Wassermann a été à peu près nulle.

Enfin huit malades *intolérants à la thérapeutique arsénicale intra-veineuse* ayant présenté, après injections d'arséno-benzènes, soit des crises nitritoïdes, soit des réactions fébriles et des érythèmes secondaires ont été traités avec succès par l'éparséno.

M. Lépinay a obtenu la cicatrisation des accidents primaires en 8 à 15 jours, celle des accidents secondaires en 4 à 10 jours, des ulcères gommeux en un mois environ.

Nous même avons pu étudier personnellement les effets thérapeutiques de l'éparséno dans le service de M. le docteur Butterlin, à l'hôpital de Grenoble.

M. Butterlin nous a confié le traitement d'un assez grand nombre de malades, malheureusement beaucoup d'entre eux quittaient l'hôpital avant que nous pussions obtenir la certitude d'un résultat satisfaisant. Les autres partaient également avant la fin d'une série normale, complète, d'injections, et nous ne pouvons présenter qu'une série d'observations incomplètes puisqu'ils s'agit de malades blanchis, mais non guéris.

On peut néanmoins tirer de notre étude que la cicatrisation des lésions paraît relativement rapide, que les injections indolores ne provoquent jamais de crises nitritoïdes même chez les intolérants, que l'effet thérapeutique obtenu sur des arséno-résistants paraît à peu près le même que chez des sujets normaux.

CHAPITRE V

OBSERVATIONS

(prises dans le service du Docteur BUTTERLIN,
Hôpital de Grenoble)

OBSERVATION I

Syphilis primaire.

Cl... Aimé, 24 ans, boulanger.

Le malade entre le 7 novembre dans le service de vénéréologie, porteur d'une ulcération à la partie supérieure du silon balano-préputial. Cette ulcération offre tous les caractères d'un chancre mixte : le malade a eu un rapport suspect il y a vingt-cinq jours; trois à quatre jours après, il a vu naître une ulcération à bords sinueux à fond jaunâtre et anfractueux, suppurant et douloureux. Actuellement, cette ulcération, longue de 1 cm. 1/2 dans le sens du sillon, large de 0cm. 5 présente une induration caractéristique; on trouve, en outre, de la lymphite dorsale de la verge, et une pléiade ganglionnaire typique.

Le malade est soumis au traitement suivant :

air chaud,

iodoforme,

éparséno (3 piqûres par semaine).

Sous l'influence de l'air chaud et des pansements à l'iodoforme, les caractères chancrelleux de la lésion disparaissent

rapidement et, le 14 novembre, l'ulcération n'a plus que l'aspect d'un chancre syphilitique ordinaire en voie de cicatrisation.

Le 18, la réparation continue, et le 20, il ne reste qu'une macule pigmentée reposant sur une base indurée.

La réaction d'Abelin-Pornaret a été positive dès les premières mictions après les injections.

Pas de douleur après la piqûre.

Le malade sort volontairement le 30 novembre.

OBSERVATION II

Syphilis secondaire.

C... Victoria, 23 ans, mégissière.

Entre le 6 novembre 1922.

Pas de traitement antérieur.

La malade se présente avec des accidents de la période secondaire syphilides hypertrophiques, érosives de la marge de l'anus ; polyadénite bien marquée.

Pas de signes généraux.

Le traitement à l'éparséno, commencé le 6 novembre suivant la méthode habituelle est interrompu par le départ de la malade après cicatrisation de tous les éléments.

Aucun incident à signaler; les piqûres n'étaient pas douloureuses; l'élimination du produit commençait immédiatement après l'injection.

OBSERVATION III

Syphilis secondaire

F... Marie, 45 ans, lingère.

La malade se présente avec des signes de syphilis secondaire, ignorant encore sa maladie, et sans avoir subi de traitement antérieur.

A l'examen, on constate des syphilides papuleuses et papulo-croûteuses, disséminées et très nombreuses, sur le tronc, les racines des membres, la tête. Au niveau du cuir chevelu de la nuque se trouve une lésion de rupia de la dimension d'une pièce de 50 centimes. Il existe de la polyadénite et une alopécie légère.

La malade se plaint en même temps de céphalée et d'un mauvais état général : amaigrissement, asthénie.

Pas de lésions muqueuses, pas d'angine, pas de fièvre.

Dès son entrée, le 16 octobre, on institue le traitement à l'Eparséno, à raison de trois injections de 1 cmc. par semaine. A la cinquième, le 25 octobre, les lésions commencent à pâlir. A la huitième, le 2 novembre, la croûte de rupia s'est détachée, la régression s'accroît : l'état général est très amélioré.

La malade sort le 18 novembre, ne présentant plus que des macules pigmentées.

OBSERVATION IV

Syphilis secondaire.

Mlle R... Anna, 23 ans, sans profession.

La malade a eu, il y a six mois environ, un chancre syphilitique au niveau de la petite lèvre gauche. Elle a subi un traitement par le sulfarsénol pendant trois mois, l'ulcération n'ayant cédé qu'après un mois de traitement.

Actuellement, elle rentre à nouveau pour une érosion au niveau de la grande lèvre droite. Il s'agit d'une syphilide papulo-ulcéreuse de forme arrondie et de la dimension d'une pièce de cinquante centimes.

Cet accident est unique ; on ne découvre rien sur la peau ni sur les muqueuses explorables.

La malade souffre d'une céphalée assez vive et nocturne.

Traitement à l'Eparséno commencé le 9 octobre.

Après la deuxième piqûre, la plaque muqueuse ayant disparu et la céphalée ayant cessé dès la première injection, la malade s'évade de l'hôpital.

Aucun incident en cours du traitement.

Piqûres indolores.

Elimination du produit dès la première miction.

OBSERVATION V

Syphilis secondaire.

T... Jules, 27 ans, mécanicien.

Entre le 18 octobre 1922.

Le malade a eu un accident primitif en mai 1922 et subi un traitement au sulfarsénol pendant dix semaines.

A son entrée dans le service, le malade présente des syphilides papuleusés du cou, du front, avec quelques-unes sur le thorax. Au cou, certaines d'entre elles sont remarquables par leurs dimensions, qui atteignent celles d'une pièce de 5 francs. Au niveau des deux pieds, le malade porte des syphilides ulcéreuses interdigitales.

A l'examen de la bouche, on découvre une syphilide palatine érosive et hypertrophique.

Polyadénite assez nette.

Chute des cheveux.

Etat général mauvais : amaigrissement, perte de forces.

Traitement à l'Eparséno.

Le malade sort guéri des accidents le 6 novembre 1922. Aucun incident en cours de traitement. Sensation de lourdeur du membre intéressé après la piqûre. Gêne ne durant pas plus de deux à trois heures et permettant au malade de se promener dans les jardins de l'hôpital.

Elimination instantanée.

OBSERVATION VI

Syphilis secondaire.

F... Etienne, 29 ans, teinturier.

Le malade est entré pour la première fois dans le service de Vénérologie en février 1922. Il portait alors un chancre

phagédénique du frein de la verge, datant, au moment de son arrivée à l'hôpital, d'une quinzaine de jours environ. Après un traitement au sulfarsénol, l'accident disparaît au quarantième jour. Le malade quitte l'hôpital, soigne une orchite au moyen d'onguent napolitain et rentre de nouveau fin avril avec une roséole discrète. Nouveau traitement au sulfarsénol, terminé le 12 juin.

Au début d'août apparaissent des syphilides érosives cutanées au niveau des deux pieds. En septembre, s'ajoute une angine spécifique.

On trouve une adénite inguinale peu marquée.

En outre, le malade se plaint d'une violente céphalée fronto-occipitale qui a toujours été accrue par les injections de sulfarsénol dans les quelques heures qui suivaient celles-ci.

On traite le sujet à l'Eparséno.

A la sixième piqûre, le 13 octobre, les accidents ont disparu, mais le malade se plaint de troubles digestifs : constipation opiniâtre, ballonnement, selles décolorées, douleurs à l'hypochondre droit. Le traitement arsenical est suspendu. Au bout de quelques jours, cet état persistant malgré l'administration de sulfate de soude, calomel, etc., le malade est passé au service de médecine.

Le 1^{er} décembre, le malade n'a pas encore constaté de récurrence et cependant n'a repris, depuis son départ, aucun nouveau traitement spécifique.

OBSERVATION VII

F... Alice, 23 ans, employée.

Entre à l'hôpital le 4 novembre 1922 pour des accidents secondaires.

La malade n'a jamais observé d'accidents primaires et, par suite, n'a pas subi de traitement antérieur.

A son arrivée, elle présente des syphilides cutanées :

1° papulo-croûteuses au niveau des deux aisselles;

2° hypertrophiques et ulcéreuses des grandes lèvres et de la marge de l'anus.

En outre, elle souffre d'une angine, d'une céphalée violente et son état général est atteint.

Au niveau de la lèvre supérieure, on constate une syphilide érosive.

Traitement à l'Eparséno, commencé le 6 novembre. Les lésions ne sont totalement cicatrisées que vers le 27 novembre, et la malade ne quitte le service que le 1^{er} décembre. L'amélioration de l'état général et de la céphalée ont cependant été précoces, dès la deuxième piqûre.

Après l'injection, cette malade se plaignait d'une douleur assez vive dans le membre inférieur piqué, mais son témoignage paraît suspect, d'autant plus qu'on pouvait la voir promener dans les jardins de l'hôpital dès une heure après l'injection.

OBSERVATION VIII

Syphilis secondaire.

F... Alfred, 32 ans, serrurier.

Le malade est entré pour la première fois dans le service en mai 1922, porteur d'un chancre induré du fourreau de la verge, vieux de deux mois déjà. Une roséole naissante est perceptible.

Après un traitement au sulfarsénol, les accidents disparaissent et après trois semaines d'hospitalisation, le malade s'en va.

Un mois après la fin du traitement, qui s'est prolongé à la Polyclinique jusqu'en juillet, le malade constate l'apparition de syphilides érosives au niveau des lèvres et de la muqueuse buccale. Peu de temps après syphilides papulo-érosives au niveau de la verge et du scrotum.

Ces accidents persistent jusqu'à son retour à l'hôpital, le 3 octobre 1922. A cette date, le malade présente en outre une adénite inguinale et cervicale, sans ganglions sus-épitrochléens. Alopécie d'origine typhique non aggravée par la syphilis.

Céphalées nocturnes, sueurs nocturnes, anémie prononcée.

Le malade, ancien paludéen, est en outre sujet à des crises épileptoïdes.

Le traitement à l'Eparséno est bien supporté et améliore rapidement les signes généraux. Pas d'aggravation des accès épileptiformes, ni en fréquence, ni en gravité.

Le malade quitte l'hôpital, blanchi, après deux semaines de traitement.

Il se représente dans le service le 30 novembre, avec des signes de récurrence : syphilides muqueuses et cutanées.

OBSERVATION IX

Syphilis secondaire intolérante à l'arsenic intraveineux

C... Léon, 36 ans, charbonnier.

Accident primitif en avril 1919.

Le malade a subi plusieurs traitements mercuriels et arsenicaux intermittents, mais non suivis. Dernièrement, deux injections de 914 ont été mal tolérées. Il se présente, à la date du 2 octobre, avec des signes de récurrence d'accidents secondaires : syphilides érosives buccales et syphilides érosives interdigitales au pied droit.

Polyadénite peu marquée : ganglions inguinaux et cervicaux.

Pas d'autres manifestations; absence de signes généraux.

Le traitement à l'Eparséno est très bien supporté par le malade qui ne souffre pas après les piqûres et ne présente aucun signe de crise intritoïde.

Après deux semaines de traitement, c'est-à-dire six piqûres à 1 cmc, le malade, blanchi, quitte l'hôpital.

Nous regrettons de n'avoir pu obtenir de ce patient des renseignements précis sur ses traitements antérieurs; nous le considérons cependant comme un intolérant à l'arsenic intraveineux.

OBSERVATION X

Syphilis quaternaire.

M. R... Giovanni, 50 ans, mineur.

Le malade entre le 12 septembre 1922.

Observé à l'hôpital de La Mure, du 12 août au 12 septembre, il a présenté des douleurs fulgurantes céphaliques à proxysmes surtout nocturnes, occasionnant pendant les crises de la raideur de la nuque et du strabisme. Température normale pendant les périodes de repos, s'élevant à 38°, 38°5 pendant les accès. Réflexes diminués.

Le malade a fait constater sa syphilis trois à quatre mois auparavant à l'occasion d'accidents de nature indéterminée. Il a subi trois piqûres de 914.

A son entrée, le malade qui présente outre les signes observés à La Mure les symptômes d'Argyll et de Romberg, est soumis au traitement par l'Eparséno.

Les crises douloureuses paroxystiques diminuent progressivement d'intensité.

Après trois semaines de traitement, le malade, dont l'état s'est considérablement amélioré, quitte l'hôpital.

OBSERVATION XI

Arséno résistant.

G... Antoine, 19 ans, chauffeur.

Entre dans le service le 19 octobre 1922.

Accident primitif en juillet 1922 ; le malade a subi à ce moment un traitement par le 914 qui ne paraît pas avoir obtenu l'effet habituel. Malgré une série d'injection à 0,15, 0,30, 0,45, 0,60, 0,60, 0,60, l'accident poursuit son évolution normale sans paraître influencé. La cicatrisation n'est complète que fin août.

Dès la fin du mois de septembre apparaissent des accidents secondaires muqueux : syphilides érosives de la verge et du scrotum. Le malade présente en outre à son entrée une polyadénite bien caractéristique.

Le traitement par l'Eparséno est commencé le 20 octobre. Après huit injections de 1 cc., le 6 novembre, le malade, qui est à peu près complètement blanchi quitte l'hôpital.

OBSERVATION XII

Arséno résistant.

D... Jean, 24 ans, employé.

Le malade se présente à nous le 5 août 1922, porteur d'accidents secondaires.

L'accident primaire date de novembre 1921. Traité au début par des injections intraveineuses de 914 le malade a présenté dès la deuxième piqûre une ébauche de crise intritoïde qui a fait abandonner le traitement. Intolérant également au mercure le malade reçoit alors une série d'injections de sulfarsénol. L'évolution de la lésion continue et la cicatrisation n'est obtenue qu'au bout de deux mois. Le traitement est suspendu en février 1922. Repris en avril il est mal supporté par le malade qui, non seulement souffre au moment de l'injection, mais se trouve régulièrement indisposé le soir des jours de piqûre. A nouveau interrompu au milieu de mai, quelque temps après le malade voit apparaître des syphilides érosives au niveau de la bouche et du sillon balano préputial. Il reprend alors le traitement au sulfarsénol, poursuivi sans succès jusqu'en août. Le 5 août le malade, très déprimé, dans un état physique alarmant se présente, porteur des lésions indiquées ci-dessus. Nous commençons le traitement par l'Eparséno en injectant tous les deux jours, tantôt 1 cc., tantôt 2 cc. du produit. L'état général s'améliore rapidement. A la 16^e ampoule, c'est-à-dire après 22 jours les accidents disparaissent.

Aucun incident à signaler, bien que les dix premiers jours le malade ait pris, à notre insu, une potion quotidienne renfermant 0.01 d'arséniâte de soude.

Le traitement après la disparition des accidents est continué à la dose de 3 injections de 1 cc. par semaine jusqu'à un total de 25 cc. c'est-à-dire de 3 grammes de produit.

A la fin du traitement, le 18 septembre, la réaction de Wassermann est faiblement positive.

Le malade est au repos depuis cette époque et à l'heure actuelle, dans un excellent état, n'a vu réapparaître aucun accident local.

CHAPITRE VI

Critiques du traitement de la Syphilis par l'Eparseno.

Au dernier *Congrès des Dermatologistes et Syphiligraphes de langue française* (séance du 8 juin 1922) le traitement de la syphilis par les voies sous-cutanées et intra-musculaires a été violemment attaqué et aussi, il faut le dire, défendu avec énergie.

M. Petges, de Bordeaux, a observé plusieurs cas de crises nitritoïdes après des injections intra-musculaires, et même un cas d'apoplexie séreuse au troisième jour. Il reproche aux médicaments dont il s'est servi de ne provoquer la crise nitritoïde que plusieurs heures après la piqûre. Le malade se trouve alors loin du spécialiste et le médecin appelé auprès de lui, ignorant la cause des désordres qu'il constate, ne fait en général ni le diagnostic ni le traitement appropriés.

M. Emery a également observé plusieurs heures après des injections arsénicales sous-cutanées, des crises nitrotoïdes graves. Mais il fait une exception

pour l'éparséno qu'il a utilisé sans le moindre accident.

MM. Hudelo et Marcel Pinard apprécient les injections sous-cutanées ou intra-musculaires chez l'enfant ou le nourrisson.

M. Balzer, qui a employé uniquement les injections sous-cutanées, s'en tient à des doses faibles.

M. Pomaret fait remarquer que les accidents signalés après des injections sous-cutanées ou intra-musculaires arsénicales ne se sont jamais produites après usage de l'éparséno, même au cours du traitement de malades coutumiers de la crise nitritoïde.

A la *Société française de Dermatologie et de Syphiligraphie*, au cours de la séance du 6 juillet 1922, la discussion a été reprise.

M. Lacapère a essuyé des échecs au cours de traitements arsénicaux par les voies intra-musculaires ou sous-cutanées et même avec le novarséno-benzol. Seul le 606 lui paraît d'une efficacité certaine.

M. Tzanck a traité 10 intolérants aux injections intra-veineuses avec l'éparséno. Bien toléré par huit malades, il a provoqué chez l'un des deux autres des érythèmes, et chez le dernier une ébauche de crise nitritoïde au bout de trois heures.

M. Pomaret montre qu'on peut faire l'éparséno à doses fortes. Il a eu un accident mortel, mais il s'agissait d'un tuberculeux avancé qui présentait des

lésions hépatiques et rénales et chez lequel on a fait une dose double de celle qu'il préconise. Cette même dose a été supportée par tous les sujets indemnes de lésions organiques.

De ces diverses discussions, il ressort que l'épar-séno apparaît comme pratiquement inoffensif et d'une activité thérapeutique considérable.

CONCLUSIONS

En résumé, nous croyons avoir montré par ce travail que :

I. — L'éparséno réalise une médication arsénicale utilisable par la voie intra-musculaire sans provoquer de douleur véritable.

II. — Son activité thérapeutique peut le faire classer après le 914 et les sels de bismuth, mais il présente sur ceux-ci la supériorité de ne provoquer aucun accident d'intolérance et de ne laisser aucune induration au lieu de l'injection (inconvenient parfois sérieux pour des traitements de longue durée).

III. — Sa toxicité très faible permet, sans danger, son emploi systématique.

IV. — L'éparséno est bien supporté par les intolérants aux injections arsénicales intra-veineuses,

donne de bons résultats chez les arséno-résistants et constitue le meilleur produit arsénical actuel susceptible d'être substitué au 914 dans tous les cas où celui-ci est contre-indiqué, quelle que soit la raison de cette contre-indication.

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE
NICOLAS.

Vu :
LE DOYEN,
Jean LÉPINE.

Vu et permis d'imprimer :

Lyon, le 27 Novembre 1922.

LE RECTEUR, PRÉSIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ,
J. CAVALIER.

BIBLIOGRAPHIE

- Philippe BERTIN. — L'amino-arséno-phénol dans le traitement de la syphilis par la voie intra-musculaire. *Thèse de Paris*, 1922.
- BLOCH Marcel et M. POMARET. — Avantages théoriques et application pratique de la voie intra-musculaire pour l'injection des arséno-benzols. *La Médecine*, novembre 1921.
- Congrès des Syphiligraphes et Dermatologistes de langue française* (Séance du 8 juin 1922). *La Presse Médicale*, 8 juillet 1922.
- Prof. JEANSELME et M. POMARET. — Recherches expérimentales sur le choc par les corps phénoliques. (Trinitro-phénol, arséno et arséno-benzènes). *Acad. de Médecine*, 27 juillet 1921.
- Prof. JEANSELME et M. POMARET. — Recherches expérimentales sur une nouvelle préparation organo-arsenicale injectable par la voie intra-musculaire. *Acad. de Médecine*, 2 novembre 1921.
- Prof. JEANSELME et M. POMARET. — Recherches physico-chimiques et physiologiques sur les phénomènes de choc par les arsénos et novarséno-benzènes. *Annales de Médecine*, décembre 1921.
- Prof. JEANSELME, M. POMARET et Marcel BLOCH. — L'amino-arséno-phénol dans le traitement de la syphilis par la voie intra-musculaire. *Presse médicale*, avril 1922, et *Société de Dermato et Syphiligraphie*, 6 avril 1922.
- GOUGEROT. — La Syphiligraphie et la Dermatologie en 1921. *La Médecine*, novembre 1921.

- LEPINAY (de Casablanca). — *Maroc médical*, 1922. Résultats thérapeutiques obtenus avec une nouvelle préparation organo-arsenicale : l'amino-arséno-phénol 132, de Pomaret.
- Lévy BING et GERBAY. — Les injections des sels arsenicaux par les voies sous-cutanée et intra-musculaire et les crises intritoïdes. *La Médecine*, novembre 1921.
- M. POMARET. — Considérations biochimiques sur les arsénotherapies de la syphilis. *Thèse de Paris*, 1920.
- Du mode d'action pharmacodynamique des arsénotherapies de la syphilis. *Brésil médical*, 13 août 1921.
- Crise intritoïde expérimentale du chien par injection intra-veineuse de novarséno-benzol. *Société de Biologie*, 30 avril 1921.
- Bases expérimentales de l'arsénotherapie de la syphilis par la voie intra-musculaire. *Presse médicale*, 11 janvier 1921.
- Qu'est-ce que la crise intritoïde ? *La Médecine*, novembre 1921.
- A. SEZARY. — *Société médicale des Hôpitaux de Paris* (Séance du 3 février 1922). *Bulletin* N° 4, 9 février.
- Société française de Dermato et Syphiligraphie* (Séance du 6 juillet 1922). *La Presse médicale*, 22 juillet 1922.
- Société de biologie* (Séance du 24 juin 1922).
- FOURNIER-LEVADITI et SCHWARTZ. — Le vanadium dans la syphilis expérimentale du lapin et dans la syphilis humaine.
-

